

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان بوشهر
دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

عنوان

بررسی میزان پلاسمایی هورمون Relaxin در زنان مبتلا به سندرم

تخمندان پلی کیستیک (PCOS) بوشهر ۱۳۸۹

دانشجو: نیایش کشوری

استاد راهنما: دکتر صمد اکبرزاده

(استادیار گروه بیوشیمی)

خانم نرگس عبیدی (هیئت علمی دانشکده پیرا پزشکی)

استاد مشاور:

دکتر صغری قاسمی (متخصص زنان زایمان)

دکتر محمدرضا کلاتر هرمزی (استادیار گروه داخلی)

دکتر نیلوفر معتمد (استادیار گروه پزشکی اجتماعی)

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی

درمانی بوشهر اجرا گردیده است

۱۳۹۰

تقديم به پدر و مادر بزرگوارم

به خاطر زحماتی که برای رشد و شکوفایی

من متحمل گردیده اند

با سپاس فراوان از

زحمات بی دریغ استاد گرانقدر جناب آقای دکتر اکبر زاده

و تشکر از اساتید ارجمند:

سرکار خانم دکتر صغری قاسمی

سرکار خانم دکتر نیلوفر معتمد

سرکار خانم نرگس عبیدی

جناب آقای دکتر محمد رضا کلانتر هرمزی

و قدردانی از

جناب آقای جعفری، جناب آقای دکتر موحد و سرکار خانم نجمه

حاجیان

چکیده فارسی.....	
مقدمه.....	۱
۱-۱ کلیات.....	۲
۲-۱ بیان مسئله.....	۱۴
۳-۱ اهداف.....	۱۵
۴-۱ فرضیات.....	۱۶
۲- مروری بر متون.....	۱۸
۳- مواد و روش کار.....	۲۶
۴- نتایج.....	۳۰
۵- بحث و نتیجه گیری.....	۳۸
پیشنهادات.....	۴۲
منابع.....	۴۴
چکیده انگلیسی.....	۵۰
پیوست.....	۵۱
مقاله.....	۵۵

چکیده:

هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از بیماری های شایع غدد اندوکرین است که ۴ تا ۱۲ درصد از زنان سنین باروری را درگیر می کند. این سندرم با اختلالاتی از جمله دیابت نوع ۲، اختلالات چربی خون و چاقی همراه می باشد. Relaxin هورمونی پپتیدی است و یکی از اعضای فوق خانواده انسولین می باشد که از ۵۳ اسید آمینه ساخته شده که با دو زنجیره دی سولفیدی به هم متصلند. مطالعات نشان داده ریلکسین رابطه مثبتی با حساسیت به انسولین در افراد دیابتی دارد.

روش کار: تعداد ۳۹ زن مبتلا به PCOS با BMI<25 که بیماری آنها توسط متخصص زنان و زایمان و بر اساس معیار روتردام ۲۰۰۳ تشخیص داده شده بود انتخاب شدند. تعداد ۳۸ زن سالم که از لحاظ BMI با گروه بیمار هماهنگ بودند نیز به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. سپس پارامترهای بیوشیمیایی شامل گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و کراتینین با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر اندازه گیری شد. LDL-C, HOMA-IR, VLDL, HOMA-B محاسبه گردید. غلظت انسولین و DHEA, Relaxin و Testosterone پلازما توسط تکنیک ELISA اندازه گیری شد.

نتایج: در غلظت پلاسمایی Relaxin, FBS, LDL, BUN, Cr, HOMA-B, HDL و کلسترول بین دو گروه بیمار و کنترل تفاوت معنی داری یافت نشد. افزایش معنی داری در میزان انسولین HOMA-IR, TEST, CHOL در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($p=0.01$). افزایش معنی داری در میزان CHOL و TG در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل به دست آمد ($p=0.04$). افزایش معنی داری در میزان DHEA در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل بدست آمد. ($p=0.03$)

نتیجه گیری: با توجه به اینکه میزان پلاسمایی Relaxin در گروه بیمار با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت شاید بتوان چنین استنباط کرد که اثر BMI و FBS بر سطح پلاسمایی Relaxin مهمتر از PCOS بودن بر میزان این فاکتور است. افزایش معنی دار در میزان انسولین و HOMA-IR در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل زودتر از تغییر FBS و Relaxin می تواند پیشگویی کننده میزان ابتلا به دیابت در افراد PCOS باشند.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، BMI, Relaxin

فصل اول

مقدمه

۱-۱- کلیات

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از بیماری‌های شایع غدد اندوکرین است که به صورت تخمک گذاری کم یا عدم تخمک گذاری، علائم افزایش آندروژن و کیستهای کوچک و متعدد تخمدان مشخص می شود. این علائم و نشانه ها ممکن است به طور گسترده ای بین افراد مختلف متفاوت باشد. به همین علت زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به متخصصین مختلفی از جمله متخصص زنان، داخلی و یا پوست مراجعه می کنند.(۱)

شیوع این سندرم ۴ تا ۱۲ درصد می باشد. اگر چه نشانه های ازدیاد آندروژن ممکن در نژادهای مختلف متفاوت باشد اما PCOS بر همه نژادها و ملیتها به صورت مساوی تاثیر می گذارد.(۱)

در سال ۲۰۰۳ در شهر روتردام هلند یک اجلاس عمومی بین جامعه تولید مثل انسانی و جنین شناسی اروپا و جامعه تولید مثل آمریکا بر گزار شد^۱ که طی آن به بحث درباره تعریف PCOS پرداختند.(۲) بر این اساس افراد مبتلا به PCOS باید از ۳ معیار زیر حداقل ۲ تا را داشته باشد:

(۱) تخمک گذاری کم یا عدم تخمک گذاری

(۲) ازدیاد آندروژن به صورت یافته های کلینیکی و یا بیوشیمیایی

(۳) تخمدان های پلی کیستیک که با سونوگرافی تشخیص داده شده است.

¹ European Society of Human Reproduction and Embryology(ESHRE) and the American Society for Reduction Medicine(ASRM)

در جدول ۱-۱ تعاریف سندرم تخمدان پلی کیستیک آمده است. معیار روتردام طیف گسترده ای نسبت به آنچه توسط بنیاد ملی سلامت (NIH) در سال ۱۹۹۰ تعریف شده بود شامل می شود. بحث و جدل بر سر اینکه کدام مناسب تر است هنوز هم وجود دارد (۳) و محققان بسیاری از معیار (NIH) به عنوان پایه تعریف PCOS در مطالعات جمعیتی خود استفاده می کنند. (۱)

جدول ۱-۱- معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی کیستیک

TABLE 17-1 Definition of Polycystic Ovarian Syndrome
ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003 To include two out of three of the following: 1. Oligo- or anovulation 2. Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism 3. Polycystic ovaries (with the exclusion of related disorders)
NIH (1990) To include both of the following: 1. Oligo-ovulation 2. Hyperandrogenism and/or hyperandrogenemia (with the exclusion of related disorders)
ASRM = American Society of Reproductive Medicine; ESHRE = European Society of Human Reproduction and Embryology; NIH = National Institutes of Health. From The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004, and Zawadzki, 1990, with permission.

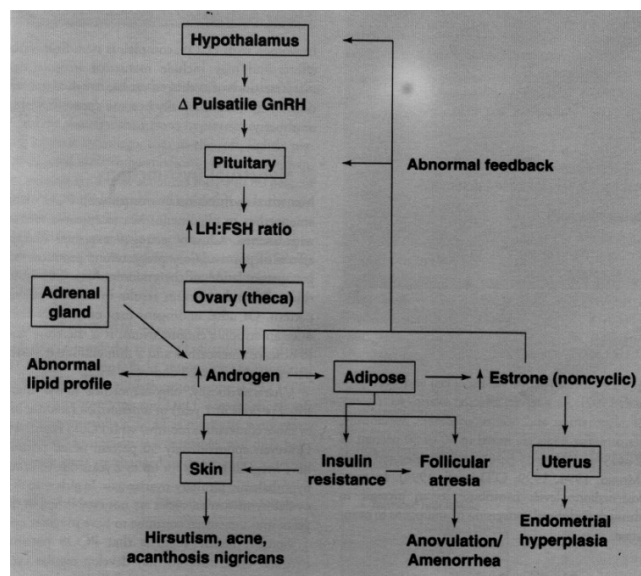
علیرغم پیشرفت علوم در زمینه های مختلف ولی تا کنون علت اصلی PCOS ناشناخته است اما عوامل چند ژنی و مولتی فاکتوریال را در ایجاد آن دخیل دانسته اند. (۴)

۱-۱-۱- پاتوفیزیولوژی

گنادوتروپین ها: عدم تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS به دلیل ترشح نامتناسب گنادوتروپین ها

است. تغییرات در ضربان هورمون آزاد کننده گنادوتروپین منجر به تولید ترجیحی هورمون لوتئینیزه کننده (LH) در مقایسه با هورمون محرک فولیکول (FSH) می شود. مشخص نیست که اختلال هیپوتالاموس دلیل اصلی PCOS است یا باز خورد غیر عادی استروئید موجب این اختلال می شود. در هر دو مورد سطح LH سرم بالا می رود. سطوح افزایش یافته تقریباً در ۵۰ درصد زنان مبتلا به PCOS به صورت کلینیکی قابل مشاهده است. باید توجه داشت نسبت هورمون LH به FSH نیز بالا می رود به طوری که تقریباً در ۶۰ درصد بیماران از ۲ فراتر است. (۱)

شکل زیر الگویی برای شروع و حفظ سندرم تخمدان پلی کیستیک است.



شکل ۱-۱- الگوی شروع و حفظ سندرم تخمدان پلی کیستیک

تغییر در هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) منجر به افزایش سطح LH در برابر بیوستنز و ترشح هورمون FSH می شود. LH تولید آندروژن تخمدان را تحریک می کند در حالیکه کاهش FSH از تحریک مناسب فعالیت آروماتاز در سلولهای گرانولوزا جلوگیری می کند در نتیجه باعث کاهش تبدیل آندروژن به استرادیول می شود. افزایش سطوح آندروژن درون فولیکولی باعث آترزی فولیکولار می شود. افزایش سطح آندروژن در گردش باعث ایجاد ناهنجاری در پروفایل چربی بیمار شده و منجر به ایجاد آکنه و هیرسوتیسم می شود (۱). آندروژنهای بالای سرم (آندروستندیون اولیه) در محیط تبدیل به استروژن (استرون اولیه) می شود. وقتی این تبدیل در سلولهای بنیادی بافت چربی رخ دهد تولید استروژن در بیماران چاق مبتلا به PCOS تقویت می شود. این تغییرات منجر به بازخورد مزمن در غده هیپوتالاموس و هیپوفیز در مقایسه با نوسانات طبیعی مشاهده شده در هنگام رشد فولیکول و تغییرات سریع سطح استرادیول می شود. افزایش بافت چربی و یا مقاومت به انسولین به علت ناهنجاری ژنتیک منجر به آترزی فولیکولی در تخمدان و ایجاد آکانتوزیس نیگریکانس در سطح پوست می شود. کمبود تکامل فولیکولی نیز منجر به عدم تخمک گذاری و یا فقدان قاعدگی می شود (۱).

مقاومت به انسولین: زنان مبتلا به PCOS میزان بالاتری از مقاومت به انسولین و همینطور افزایش جبرانی انسولین را نسبت به زنان غیر مبتلا دارا می باشند. مقاومت به انسولین به صورت پاسخ کاهش گلوکز به مقدار تعیین شده انسولین تعریف می شود. به نظر می رسد مکانیسم کاهش حساسیت انسولین به علت ناهنجاری در هدایت سیگنال گیرنده واسطه ای اتفاق بیفتد (۱). در مطالعه ای هم زنان چاق و هم زنان لاغر مبتلا به PCOS مقاومت به انسولین بیشتری نسبت به گروه سالم با وزن مشابه داشته اند (۵).

مقاومت به انسولین با افزایش اختلالات متعدد از جمله دیابت نوع ۲ ، افزایش فشار خون، دیس لیپیدمی و بیماری قلبی - عروقی همراه است. بنابراین PCOS فقط یک اختلال با عوارض کوتاه مدت مثل قاعدگی نامنظم یا عدم قاعدگی نیست بلکه منجر به عوارض دراز مدتی برای سلامت می شود (۱).

آندروژنها: انسولین و LH هر دو تولید آندروژن سلولهای تکای تخمدانی را تحریک می کنند. در نتیجه تخمدان ها سطح بالایی از تستوسترون و آندروستندیون را ترشح می کنند. در ۷۰ تا ۸۰ درصد زنان مبتلا به PCOS سطح بالایی از تستوسترون آزاد مشاهده می شود و ۲۵ تا ۶۵ درصد آنان دارای سطوح بالایی از DHEAS هستند. سطح بالای آندروستندیون منجر به افزایش سطح استروژن از طریق تبدیل محیطی آندروژن به استروژن می شود (۱).

گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG): در زنان مبتلا به PCOS سطح SHBG کاهش می یابد. این گلیکوپروتئین که در کبد تولید می شود بیشترین اتصال را به هورمونهای جنسی دارد. تنها ۱ درصد از این استروئیدها غیر متصل می باشند و به صورت آزاد در دسترس می باشند. انسولین به همراه آندروژنها، کورتیکوئیدها ، پروژسترون و هورمون رشد مانع سنتز SHBG می شود. به دلیل جلوگیری از تولید SHBG مقدار کمتری از آندروژن در گردش به صورت باند وجود دارد بنابراین آندروژن بیشتر جهت باند به ارگان های هدف در دسترس باقی می ماند. به همین علت است که بعضی از زنان مبتلا به PCOS دارای محدوده نرمالی از سطوح تستوسترون کل هستند اما به علت سطح بالای تستوسترون آزاد از لحاظ کلینیکی دچار هیپر آندروژنیسم می شوند (۱).

عدم تخمک گذاری : اگرچه سطح آندروژن در زنان مبتلا به PCOS بالاست اما به دلیل عدم تخمک گذاری سطح پروژسترون پایین است. مکانیسم دقیق عدم تخمک گذاری هنوز ناشناخته مانده است اما ترشح بیش از حد LH منجر به قاعدگی نامنظم می شود. به علاوه عدم تخمک گذاری ممکن است ناشی از مقاومت به انسولین باشد (۱).

۱-۲- علائم و نشانه ها

اختلالات قاعدگی : اختلالات قاعدگی در زنان مبتلا به PCOS ممکن است از عدم قاعدگی تا خونریزی های اتفاقی رحمی متغیر باشد. در معرض بودن مزمن رحم توسط استروژن که تحت تاثیر پروژسترون بعد از تخمک گذاری قرار نمی گیرد می تواند سبب تحریک دائمی میتوزنیک دیواره رحم شود. بی ثباتی دیواره ضخیم شده رحم باعث الگوی خونریزی غیر قابل پیش بینی می شود. باید توجه داشت ممکن است آندروژن ها استروژن را خنثی کنند و منجر به ضعیف شدن دیواره رحم شوند. بنابر این مشاهده عدم قاعدگی و علائم دیواره رحمی ضعیف در مبتلایان به PCOS با سطح بالای آندروژن دور از انتظار نیست (۱).

به طور مشخص اولیگومنوره (کمتر از ۸ قاعدگی در سال) و یا عدم قاعدگی (فقدان قاعدگی به مدت ۳ ماه متوالی یا بیشتر) در افراد مبتلا به PCOS وجود دارد. تقریباً ۵۰ درصد دختران بعد از اولین قاعدگی به علت عدم بلوغ محورهای هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمندان حداکثر تا ۲ سال با قاعدگی های نامنظم رو به رو هستند. در دختران مبتلا به PCOS این سیکل ها در طی سال های نوجوانی اصلاح نشده و اغلب سیکل های نامنظم ادامه می یابد (۱).

هیپراندروژنیسم: این اختلال معمولاً خود را با هیرسوتیسم، آکنه و یا ریزش موی آندروژنیک نشان

می دهد (۱).

هیرسوتیسم: تعریف هیرسوتیسم در یک زن یعنی رشد موهای زبر و سیاه که الگوی مردانه دارد. علت

۷۰ تا ۸۰ درصد هیرسوتیسم PCOS می باشد. شروع هیرسوتیسم در بیشتر زنان مبتلا به PCOS در اواخر دوره

بلوغ و اوایل ۲۰ سالگی می باشد. سطح بالای آندروژن نقش اصلی را در تعیین نوع و نحوه توزیع مو بازی می

کند (۱).

در یک فولیکول مو تستوسترون بوسیله آنزیم الف ۵ ردوکتاز به دی هیدروتستوسترون تبدیل می شود.

این تبدیل غیر قابل برگشت است. لازم به ذکر است فقط موهای واقع در مناطق حساس به آندروژن به این

طریق تبدیل به موهای ضخیم می شوند. بیشترین مناطقی که از این الگوی رشد مو متاثر می شوند شامل: لب

فوقانی، چانه، خط ریش، قفسه سینه و خط زیر شکم می باشد (۱).

آکنه: آکنه به طور عام و طبق یافته های کلینیکی در نوجوانان شایع است. آکنه ای که پایداری زیادی

دارد می تواند نشانه PCOS باشد. میزان شیوع آکنه در زنان مبتلا به PCOS ناشناخته است اگرچه مطالعه ای

نشان داد که ۵۰ درصد از نوجوانان مبتلا به PCOS دارای آکنه متوسط هستند (۶). سطوح بالای آندروژن در ۸۰

درصد از زنان با آکنه شدید، ۵۰ درصد از زنان با آکنه متوسط و ۳۳ درصد با آکنه کم گزارش شده است. در

زنان با آکنه متوسط تا شدید میزان شیوع تخمدان پلی کیستیک بالاست (۱).

ریزش مو (Alopecia): ریزش موی آندروژنیک کمتر در زنان PCOS شایع است. ریزش مو به آهستگی

اتفاق می افتد و بوسیله نازک شدن پراکنده تاج مو در خط موی پیشانی و یا به صورت پس رفت دو طرفه

گیجگاه تعریف می شود. به نظر می رسد علت آن فعالیت آنزیم الفا ۵ ردوکتاز در فولیکول مو است که منجر به افزایش سطح دی هیدروتستوسترون می شود. به علاوه در این افراد افزایش وجود گیرنده های آندروژن نیز مشاهده می شود (۷).

۱-۱-۳- اختلالات اندوکرین در سندرم تخمدان پلی کیستیک

- مقاومت به انسولین که در صفحات پیشین شرح داده شد.

- آکانتوزیس نیگریکانس : این عارضه پوستی شامل پلاکهای مخملی قهوه ای - خاکستری رنگ ضخیم در مناطق چین خورده مثل پشت گردن ، زیر بغل ، چین خوردگی زیر سینه ، کمر و کشاله ران است. تصور می شود این عارضه یک نشانه پوستی از مقاومت به انسولین است. این اختلال بیشتر در زنان چاق مبتلا به PCOS دیده میشود تا در مبتلایان با وزن متعادل (۱).

اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ : زنان PCOS دارای ریسک بالاتری برای ابتلا به اختلال تحمل گلوکز (IGT) و دیابت نوع ۲ هستند. بر اساس تست تحمل خوراکی گلوکز برای زنان چاق مبتلا به PCOS مقدار شیوع IGT و دیابت به ترتیب حدود ۳۰ و ۷ درصد است. به علاوه عملکرد ناقص سلول β که مستقل از چاقی است هم در مبتلایان به PCOS گزارش شده است (۱).

دیس لیپیدی : پروفایل لیپوپروتئینی در زنان مبتلا به PCOS نشان از افزایش سطح TG، LDL، کلسترول تام و کاهش HDL دارد. این تغییرات ریسک بیماری قلبی عروقی را در این افراد مستقل از سطح کلسترول کل بالا می برد (۱).